Le 10 Mars 2017

Dr O. Ouanes
Service Hématologie CHU Tizi-Ouzou

PURPURA THROMBOPENIQUE AUTO-IMMIN (PTAI)

= PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

= PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE (PTI)

I-GENERALITES

A) DEFINITION : Le PTI ou PTAI est caractérisée par :

- Une thrombopénie isolée, liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes, responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané.
- Absence de toute autre cause identifiée et/ou de maladie associée

B) EPIDEMIOLOGIE : Le PTI survient à tout âge

Le **PTAI aigu se voit** le plus souvent chez l'enfant (2 – 6 ans) ou l'adulte jeune, la fréquence est égale dans les deux sexes.

Le **PTAI chronique** : Forme plus fréquemment retrouvée chez l'adulte jeune (20 à 40 ans) plus fréquent chez la femme sex ratio H/F= 1/3.

C) PHYSIOPATHOLOGIE :

Le PTI est caractérisé par une destruction des plaquettes d'origine immunologique.

Le rôle de l'immunité humorale a été démontré par l'expérience de Harrington et al. qui, en se transfusant du sérum provenant d'une patiente atteinte d'un thrombopénie, développa une thrombopénie sévère et transitoire.

Il fut ensuite démontré que le sérum des patients atteints de PTI contenait des AC de nature IgG dirigés contre glycoprotéines plaquettaires GP, essentiellement GPIIb/IIIa et, plus rarement, GPIb

Les auto-AC fixés aux plaquettes favorisent leur destruction par les macrophages spléniques, mais également hépatiques et médullaires.

Ces AC de nature IgG sont capables de traverser la barrière placentaire et entrainer ainsi un PTI néonatal.

Rôle de la rate : c'est le principal lieu de production des auto-AC et de destruction des plaquettes par les macrophages.

La destruction périphérique des plaquettes liée à un dérèglement de l'immunité cellulaire et humorale a longtemps été considérée comme le mécanisme physiopathologique exclusif du PTI.

Il est maintenant démontré qu'il existe également un **défaut de production médullaire**. L'une des explications de ce mécanisme est une destruction des mégacaryocytes par des AC antiplaquettes. Cela a été confirmé in vitro grâce à des expériences montrant que le sérum de patients atteints de PTI est capable d'inhiber la pousse de progéniteurs mégacaryocytaires de moelle de témoins sains.

II-CLINIQUE :

A) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE (CDD) Il s'agit d'un syndrome hémorragique d'apparition spontané, souvent aiguë ou de début insidieux.

B) EXAMEN CLINIQUE :

1) Le syndrome hémorragique :

Purpura (80% des cas) : C'est une extravasation de sang hors des vaisseaux apparaissant sous forme de lésion cutanée constituée de taches hémorragiques qui sont soit des éléments punctiformes (purpura pétéchial) , soit des lésions de plus grande taille (purpura ecchymotique). Ces taches sont rouges ou violacées, et sont séparées par un intervalle de peau saine. Elles ne s'effacent pas à la vitropression

Hémorragies muqueuses : gingivorragies, épistaxis, métrorragies, hématémèse, rectorragies, hémorragies sous conjonctivales, bulles hémorragiques endobuccales.

Hémorragies viscérales : hémorragies rétiniennes au fond d'œil, hémorragies méningées et cérébro-méningées avec céphalées, raideur méningée.

Les hémorragies cérébro-méningées sont à redouter en cas de bulles endobuccales et/ou d'hémorragies rétiniennes.

2) **Le reste de l'examen : est normal,** notamment

L'état général est bon.

Absence de syndrome infectieux

Absence d'ADP et de douleurs osseuses

Il n'ya jamais de SPMG.

III-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A) HEMOGRAMME :

Thrombopénie plq < $50.000/mm^3$ (au delà de 50.000 la thrombopénie est asymptomatique), parfois plq < 20.000. Quand plq < 10.000 il ya risque d'hémorragies viscérales.

Hb normale ou anémie modérée

GB normaux

Au frottis sanguin : les plaquettes sont rares et souvent de grande taille (macrothrombocytes) ; l'équilibre leucocytaire est normal.

Devant la thrombopénie le myélogramme s'impose pour préciser le mécanisme.

B) **MYELOGRAMME :**

Systématique, il permet d'affirmer l'origine périphérique de la thrombopénie. Moelle de richesse normale, les mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté. Les autres lignées sont normales, absence de cellules malignes.

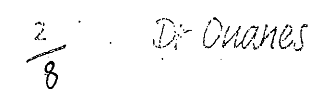
C) BILAN D'HEMOSTASE : Non fait en pratique.

Temps de saignement : allongé > 10mn (méthode d'Ivy).

Temps de Quick, Temps de Cephaline et Activateur et fibrinogène : normaux.

D) **RECHERCE D'AC ANTI-PLQ = TEST DE COOMBS PLAQUETTAIRE= TEST DE DIXON :** Positif

Ce test est peu utilisé car peu spécifique.



E) ETUDE ISOTOPIQUE :
Mesure la durée de vie des plaquettes marquées aux Cr51 < 3 jours. Examen peu pratiqué, intéressant avant splénectomie.

F) **AUTRES EXAMENS :**
Fond d'œil : à la recherche d'hémorragies rétiniennes.
Bilan étiologique qui sera négatif
- TCD ; négatif
- Sérologies virales : (HBs, HCV, HIV) négatives
- AC anti nucléaires : négatifs
- AC anti phospholipides ; négatifs
- AC anti thyroïdes ; négatifs

IV-EVOLUTION – COMPLICATIONS
L'évolution est imprévisible et variable. Le patient est exposé à deux types de complications :
- Les hémorragies graves (cérébro-méningées)
- Les accidents iatrogènes liés au traitement.

La mortalité globale est de 1 à 2%. La réponse au traitement est un facteur majeur du pronostic, puisque la mortalité s'élève à 10% chez les patients résistants au traitement.

A) ANCIENNE TERMINOLOGIE DU PTI :
L'ancienne terminologie du PTI distingue deux types :

1) PTI aigu
Plus fréquent chez l'enfant
Début brutal
Apparait 1 à 3 semaines après une infection virale ou vaccination
Evolue spontanément vers la guérison ou après une courte corticothérapie dans 80% des cas.

2) PTI Chronique :
Plus fréquent chez l'adulte jeune avec prédominance féminine
Début progressif
Evolution ≥ 6 mois
Evolution vers la guérison spontanée est exceptionnelle.

B) NOUVELLE TERMINOLOGIE DU PTI :
En 2009, un comité international a proposé une nouvelle terminologie et de nouveaux critères diagnostiques du PTI. Une des principales modifications porte sur la définition des périodes permettant de classer les différentes formes de PTI. Il est ainsi proposé de classer le PTI en trois périodes :

1) PTI nouvellement diagnostiqué :
Entre le diagnostic et le troisième mois de la maladie.

2) PTI persistant :
Entre le troisième mois et la première année suivant la période du diagnostic.
Pendant cette période il est impossible de prévoir l'évolution ultérieure du PTI, une rémission complète, voire une guérison « spontanée » ou obtenue grâce à un traitement de première ligne reste possible.
Il est donc important d'éviter les traitements « radicaux » et agressifs, en particulier la splénectomie pendant la première année suivant la date du diagnostic.

3) **PTI chronique :**

Après un an (et non plus six mois comme auparavant). Au-delà de cette période, la probabilité d'une guérison spontanée devenant très faible, une escalade thérapeutique est justifiée dans les formes les plus sévères.

4) **PTI réfractaire**

Le comité d'expert a également défini le PTI réfractaire par la persistance d'une thrombopénie inférieure à 30 G/L malgré la réalisation d'une splénectomie, l'adjectif sévère étant réservé aux patients ayant des saignements.

V-DIAGNOSTIC

A) **DIAGNOSTIC POSITIF** : C'est un diagnostic d'exclusion.

Syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané
Absence de splénomégalie
Thrombopénie périphérique (moelle riche en mégacaryocytes)
Absence d'étiologie (médicamenteuse, infectieuse, toxique...)

B) **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

1) **Eliminer ce qui n'est pas un purpura :**

Taches rubis : petits angiomes ou petites taches cutanées rondes de 2 à 9 mm de diamètre de couleur rouge violacée et qui peuvent s'établir sur n'importe quelle partie du corps. Ils ne s'effacent pas à la vitropression, ils résultent d'une dilatation capillaire sous la peau au niveau du derme.

Angiome stellaire ou angiome araignée : petites lésions cutanées rougeâtre ou violacées ayant la forme d'une étoile (origine du nom) ou d'une toile d'araignée (spider angioma en anglais). Atteint généralement le visage et les mains et s'efface à la vitropression.

2) **Eliminer un purpura vasculaire :**

Absence d'hémorragies muqueuses
Purpura infiltré, induré et déclive (en gants ou en chaussettes.
Taux de plq normal.

3) **Eliminer les autres causes de purpura d'origine plaquettaire :**

Thrombopathies :
- Hémorragies muqueuses prédominantes avec ecchymoses,
- Absence de pétéchies
- Taux de plq normal
- TS allongé
- Fonctions plaquettaires perturbées

Thrombopénies centrales :
- Aplasie médullaire : myélogramme pauvre, mégacaryocytes absents
- Leucémies aigues : moelle riche infiltrée de blastes, mégacaryocytes diminués voire absents.
- Autres envahissement médullaires : lymphomes, myélome, métastases de tumeurs solides (thyroïde, prostate, sein). Présence de cellules malignes.

Thrombopénies périphériques :
- CIVD : thrombopénie + hypo fibrinogénémie, TQ et TCA allongés, PDF et complexes solubles positifs.
- Hypersplénisme : http
- Purpura thrombopénique par alloimmunisation post-transfusionnelle.

- Purpuras thrombopénique immunoallergique post médicamenteux
- Purpura thrombopénique immunologique associé aux maladies auto-immunes. (lupus, PR, AHAI (syndrome d'Evans)).

VI-TRAITEMENT :

A) BUTS

Accélérer la remontée du taux de plq afin d'eviter les accidents hémorragiques
Lever le conflit immunologique.
Obtenir la guérison, si possible

B) MOYENS :

1) Traitement symptomatique :

Repos
Proscrire : Aspirine, Anti-inflammatoires Non-Stéroïdiens, Anti-Vitamine K, héparines, injection intramusculaire.
Méchage si épistaxis
Oestroprogestatifs en cas de ménométrorragies.
Anémie aigue : transfusion culots globulaires si mal tolérée sinon traitement martial.
La transfusion de concentrés plaquettaires n'est pas indiquée sauf si le pronostic vital est mis en jeu.

2) Traitement spécifique :

<u>Corticoïdes :</u> prednisone cp à 1mg, 5mg 10mg et 20mg, méthylprednisolone, dexaméthasone

- Prednisone1 mg/kg par jour prescrite sur une courte durée (3 à 6 semaines) est le **traitement de première ligne.**
- Mécanisme d'action: augmente la résistance capillaire, diminue la phagocytose et diminue la formation des auto-AC.

<u>Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV)</u>

- Entrainent un taux de réponse à court terme de près de 90 % mais une rechute en 2 à 4semaines est quasi inéluctable.
- Ce traitement coûteux et pas toujours bien toléré (risque d'insuffisance rénale) doit être donc réservé **aux formes graves** avec un syndrome hémorragique important pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

<u>Splénectomie :</u>

- Mécanisme d'action : Détruire le sanctuaire
- Efficacité : 60-70%
- Toxicité : infections à pneumocoque, donc vaccination avant la splénectomie, et Oracilline pendant 2 ans après
- Si rechute : penser à une rate accessoire

<u>Danazol (danatrol) :</u> 2 cp/jour

- Mécanisme d'action : augmentation de la mégacaryopoïèse ?
- Toxicité: virilisant, hépatite cytolytique, CI si adénome de prostate ou cancer de prostate.
- Efficacité: 40-50 %, savoir être patient > 2mois.

<u>Rituximab (Mabthera) :</u>

- Posologie : 375 mg/m²/ semaine x 4 cures.
- Mécanisme d'action: détruire le clone B à l'origine de l'anticorps antiplaquettes

- Toxicité : risque allergique immédiat, infections opportunistes au long cours, vacciner 2 semaines avant par Pneumo23
- Efficacité: 60% de réponses à court terme et 40% à 2ans

Vincristine (Oncovin) :

- Principe: rendre le macrophage inopérant pendant quelques semaines
- Posologie: Vincristine 2 mg /10 jours * 2 à 3 injections
- But: passer un cap en cas de thrombopénie réfractaire
- Toxicité: digestive, neurologique

Immunosuppresseurs :

- Endoxan
- Immurel
- Plaquenil

Agonistes du récepteur de la thrombopoiétine : Deux molécules

- Romiplostim (Nplate®) administré par injection hebdomadaire sous-cutanée à des doses allant de 1 à 10 µg/kg et très variables d'un patient à l'autre.
- Eltrombopag (Revolade®) : administré en une seule prise orale à distance des repas à la posologie de 25 à 75 mg/j.

C) INDICATIONS :

1) PTI nouvellement diagnostiqué (< 3mois) ou PTI aigu :

Traitement symptomatique.
Prednisone : 1 à 2 mg/kg/j pendant 3 à 6 semaines, en cas de réponse diminuer progressivement la dose de prednisone de 5mg/semaine jusqu'à arrêt.
Associer un traitement adjuvant : Régime sans sel, potassium, pansement gastrique.
Remarque : Chez l'enfant le traitement peut être différé en l'absence d'hémorragies muqueuses.

2) PTI persistant (3 à 12 mois): PTI n'ayant pas répondu aux corticoïdes.

Privilégier les petits moyens thérapeutiques

Rituximab
Danazol
Traitements des urgences (Immunoglobulines IV)

3) PTI Chronique (> 12mois)

Splénectomie : traitement de deuxième ligne
Si contre-indications de la splénectomie ou refus du patient envisager traitement de fond médical (Rituximab, Danazol, Endoxan, vincristine, Immurel...)

4) PTI réfractaire :

Agonistes de la thrombopoïétine (TPO) :

- Romiplostim (Nplate®) : 1 à 10 µg/kg en SC 1fois/semaine OU
- Eltrombopag (Revolade®) : 25 à 75mg/j per os.
-

5) Traitement des urgences :

Un score hémorragique a été publié par le centre de référence pour guider le clinicien dans ses prescriptions, évitant ainsi une sur-prescription d'Ig IV, c'est le score hémorragique de Khellaf et al.

Score hémorragique du PTI : Ig IV proposées si score supérieur à 8

	Score
Age > 65 ans	2
Age > 75 ans	5
Purpura pétéchial localisé [a]	1
Purpura ecchymotique [a]	2
Purpura pétéchial 2 localisations (ex. : thorax + jambes) [a]	2
Purpura pétéchial généralisé ou extensif sous traitement [a]	3
Purpura ecchymotique généralisé [a]	4
Saignement digestif sans anémie	4
Saignement digestif avec anémie (perte de plus de 2g d'Hb) et/ou choc [a]	15
Hématurie macroscopique sans anémie	4
Hématurie macroscopique avec anémie aigue, perte d'Hb > 2 g/dl	10
Ménométrorragies sans déglobulisation	4
Ménométrorragies avec −2 g d'Hb [a]	10
Epistaxis unilatérale [a]	2
Epistaxis bilatérale [a]	3
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2
Bulles hémorragiques spontanées et/ ou gingivorragies	5
Saignement au fond d'œil	5
Saignement du SNC ou saignement avec mise en jeu du pronostic vital	15

[a] Seule l'atteinte la plus grave est retenue.

TRAITEMENT EN FONCTION DU SCORE HEMORRAGIQUE.

Score hemorragique ≤ 8

Score < 3 : corticoïdes 1mg/kg/j pendant 21 jours, puis dégression jusqu'à arrêt.

Score entre 3 et 8 : Corticoïdes en bolus :

- Solumédrol 15mg/kg/j ou 1g/j J1 à J4 ;
- Ou Dexaméthasone 40 mg/j J1 à J4 ;
- Puis corticoïdes 1mg/kg/j pendant 21 jours.

Si échec à J3 :
- Ig en IV : 1g/kg à J1 à répéter à J3 si pas de réponse ;
- Puis Corticoïdes : 1mg/kg/j pendant 21 jours.

Dr Ouanes

Score hemorragique > 8 :
- Ig en IV : 1g/kg à J1, à répéter à J3 si pas de réponse ;
- Puis Corticoïdes : 1mg/kg/j pendant 21 jours.

Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital (ex hémorragie intracrânienne) :
Ig en IV +
Corticoïdes en bolus +
Transfusion de plq +
Facteur VII activé
Echanges plasmatiques
Splénectomie en urgence

CONCLUSION :

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PTI a permis le développement de nouvelles thérapeutiques qui vont très probablement modifier la prise en charge des patients atteints de PTI. Le recours à la splénectomie devrait diminuer dans un proche avenir.

Ref :

1-Bertrand Godeau, Actualités du purpura thrombopénique immunologique revue francophone des laboratoires - février 2013
2-B. Godeau. Purpura thrombopénique immunologique : physiopathologie et traitement Transfusion Clinique et Biologique 16 (2009) 101–105
3-B Godeau, P Bierling Traitement du purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte Presse Med. 2008; 37: 1292–1298
4-S. Godon-Hainos et M Zandecki Diagnostic biologique du purpura thrombopénique auto immun (PTAI) 2006
5-C.Berthou. Thrombopénie 2005
6-O Fain, A Mekinian, M Dubrel. Purpuras chez l'enfant et chez l'adulte la Revue du Praticien vol. 65 2015
7-M. Michel et al. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique en France avant la mise à disposition des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine La Revue de médecine interne 33 (2012) 305–310
8-M. Khellaf. Prise en charge du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte La Revue de médecine interne 31S (2010) S329–S332
9-B GODEAU Les thrombopénies immunologiques : Physiopathologie et traitements *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, *197*, no 2, 407-417, séance du 26 février 2013